



PT/FR 00 / 01971
10/030262

Fig. 1

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION N° 08 SEP 2000

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 11 AOUT 2000

Fait à Paris, le 11 AOUT 2000
Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle
Christophe Depierre

DOCUMENT DE

CONFORMÉMENT À L'ARTICLE
1711 DU CODE DE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales.

Reserve à l'INPI

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone 01 53 04 53 04 Télécopie 01 42 93 59 30

DATE DE REMISE DES PIÈCES **9 JUIL 1999**
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9908923**
DEPARTEMENT DE DÉPÔT **75 INPI PARIS**
DATE DE DÉPÔT **09 JUIL 1999**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE
CABINET REGIMBEAU
26, Avenue Kléber
75116 PARIS

n° du pouvoir permanent références du correspondant telephone
237676 D18039 SC **01 45 00 92 02**

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle
☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire
☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen
☐ demande initiale
☐ brevet d'invention ☐ certificat d'utilité n°
Établissement du rapport de recherche ☐ diffère ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Composition pharmaceutique contenant du fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique liant et procédé de préparation.

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN code APE-NAF
Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination
LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM

Nationalité (s) **Française**
Adresse (s) complète (s)
21, rue Saint-Mathieu 78550 HOUDAN

Forme juridique
Pays
FR

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs ☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES ☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE
pays d'origine numéro date de dépôt nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
Signature et qualité du signataire
92-1142

SIGNATURE DU PREPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° ... / ...
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif) 237676 D18039 SC		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		99 08923
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
Composition pharmaceutique contenant du fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique liant et procédé de préparation.		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM : 21, rue Saint-Mathieu 78550 HOUDAN - FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).		
Nom		CRIERE Bruno
Prénoms		
Adresse	Rue	12 rue Claude Debussy, 27930 Gravigny, FRANCE
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		SUPLIE Pascal
Prénoms		
Adresse	Rue	11, rue du 8 Mai 1945, 27400 Montaure, FR
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		CHENEVIER Philippe
Prénoms		
Adresse	Rue	5656 Rue Woudbury, Montréal, Québec H3T 1F7, CANADA
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		

ORIGINAL

La présente invention a pour objet une nouvelle composition
5 pharmaceutique contenant du fénofibrate.

Le fénofibrate est préconisé dans le traitement des
hyperlipidémies, des hypercholestérolémies et des hypertriglycéridémies
endogènes de l'adulte. Un traitement de 300 à 400 mg de fénofibrate par jour
permet une réduction de 20 à 25 % de la cholestérolémie et de 40 à 50 % de
10 la triglycéridémie.

Le métabolite majeur plasmatique du fénofibrate est l'acide
fénofibrique. La demi-vie plasmatique d'élimination de l'acide fénofibrique est
de l'ordre de 20 heures. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte
en moyenne cinq heures après l'ingestion du médicament. La concentration
15 plasmatique moyenne est de l'ordre de 15 microgrammes/ml pour une
posologie de 300 mg de fénofibrate par jour. Ce taux est stable tout au long
du traitement.

Le fénofibrate est un principe actif très faiblement soluble dans
l'eau dont l'absorption au niveau du tractus digestif est limitée. Une
20 augmentation de sa solubilité ou de sa vitesse de solubilisation entraîne une
meilleure absorption digestive.

Diverses voies ont été explorées pour augmenter la vitesse de
solubilisation du fénofibrate : la micronisation du principe actif, l'ajout d'un
tensioactif, et la co-micronisation du fénofibrate avec un tensioactif.

25 Le brevet EP 256 933 décrit des granules de fénofibrate dans
lesquels le fénofibrate est micronisé pour augmenter sa biodisponibilité. Les
microparticules cristallines de fénofibrate sont de dimension inférieure à 50
µm. Le liant utilisé est le polyvinyle alcool.

Les granules décrits dans le brevet EP 256 933 sont constitués de
polyéthylène glycol et de polyvinyle alcool. Les granules décrits dans les exemples de EP

256 933 sont obtenus par un procédé mettant en œuvre des solvants organiques.

Le brevet EP 330 532 propose d'améliorer la biodisponibilité du fénofibrate en le co-micronisant avec un tensioactif, comme le laurylsulfate de sodium. Le co-micronisat est ensuite granulé par voie humide afin d'améliorer les capacités d'écoulement de la poudre et de faciliter la mise en gélules. Cette co-micronisation permet une augmentation significative de la biodisponibilité par rapport à l'utilisation de fénofibrate décrite dans EP 256 933. Les granulés décrits dans EP 330 532 contiennent de la polyvinylpyrrolidone comme liant.

Ce brevet enseigne que la co-micronisation du fénofibrate avec un tensioactif solide améliore significativement la biodisponibilité du fénofibrate comparativement à l'utilisation d'un tensioactif, d'une micronisation ou de l'association d'un tensioactif et du fénofibrate micronisé.

Le brevet WO 98/31361 propose d'améliorer la biodisponibilité du fénofibrate, en fixant sur un support inerte hydrodispersible du fénofibrate micronisé, un polymère hydrophile et éventuellement un tensioactif. Le polymère hydrophile, identifié comme de la polyvinylpyrrolidone, représente au moins 20 % en poids de la composition précédemment décrite.

Ce procédé permet d'augmenter la vitesse de dissolution du fénofibrate, ainsi que sa biodisponibilité. Cependant, le procédé de préparation selon ce brevet n'est pas totalement satisfaisant, car il nécessite la mise en œuvre d'une quantité importante de PVP et des autres excipients. L'exemple présenté dans cette demande de brevet, fait part d'une composition contenant seulement 17,7 % de fénofibrate exprimé en rapport massique. Ce faible rapport massique du fénofibrate entraîne une forme finale de très grande taille d'où une administration non aisée de la dose souhaitée de fénofibrate, ou l'administration de deux comprimés.

Il a été découvert dans le cadre de la présente invention que l'incorporation d'un dérivé cellulosique utilisé comme liant et adjuvant de solubilisation dans une composition contenant du fénofibrate micronisé et un

tensioactif permet d'obtenir une biodisponibilité supérieure à une composition contenant un co-micronisat de fénofibrate et de tensioactif.

La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique contenant du fénofibrate micronisé, un tensioactif et un
5 dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation, de préférence l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).

La composition de l'invention est avantageusement présentée en gélules contenant de la poudre ou des granules, de préférence sous la forme de granules. Ces granules peuvent notamment être préparés par montage
10 sur des microgranules neutres, par pulvérisation d'une suspension aqueuse contenant le tensioactif, le dérivé cellulosique liant solubilisé et le fénofibrate micronisé en suspension, ou par granulation de poudre par voie humide selon laquelle les constituants dont notamment le fénofibrate micronisé, le tensioactif et le dérivé cellulosique sont granulés par granulation humide en
15 utilisant une solution de mouillage aqueuse, séchés et calibrés.

La composition pharmaceutique selon la présente invention présente une forte proportion de fénofibrate, elle peut donc se présenter sous une formulation de taille inférieure aux formulations de l'art antérieur, ce qui rend cette composition selon l'invention, facilement administrable.

20 Dans le cadre de la présente invention, le fénofibrate n'est pas co-micronisé avec un tensioactif. Au contraire il est micronisé seul puis associé à un tensioactif et au dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation.

Le tensioactif est choisi parmi les tensioactifs solides ou liquides à température ambiante, par exemple le laurylsulfate de sodium, le
25 Polysorbate® 80 ou le Montane® 20, de préférence le laurylsulfate de sodium.

Le rapport fénofibrate/HPMC est de préférence compris entre 5/1

30 3 et 5 % en poids par rapport au poids de fénofibrate.

Le dérivé cellulosique liant représente entre 2 et 15 %, de préférence entre 5 et 12 % en poids de la composition.

On choisit de préférence l'hydroxypropylméthylcellulose dont la viscosité apparente est comprise entre 2,4 et 18 cP et de manière encore plus préférée comprise entre 2,4 et 3,6 cP, comme par exemple le Pharmaccoat 603®.

La taille moyenne des particules de fénofibrate est inférieure à 15 µm, de préférence 10 µm, de préférence encore inférieure à 8 µm.

La composition de l'invention peut en outre contenir au moins un excipient tel que les diluants comme le lactose, des agents anti-mousse comme le Diméthicone® et le Siméthicone®, des lubrifiants comme le talc.

La composition pharmaceutique de l'invention est avantageusement constituée de granules en une quantité équivalant à une dose de fénofibrate comprise entre 50 et 300 mg, de préférence égale à 200 mg.

La présente invention concerne également un procédé de préparation de la poudre ou des granules dont la composition est décrite précédemment. Ce procédé ne met en œuvre aucun solvant organique.

Selon une première variante, les granules sont préparés par montage sur des microgranules neutres.

Les microgranules neutres ont une granulométrie comprise entre 200 et 1000 microns, de préférence entre 400 et 600 microns.

Le montage est effectué en turbine à dragéification, en turbine perforée ou en lit d'air fluidisé, de préférence en lit d'air fluidisé.

Le montage sur des microgranules neutres se fait par pulvérisation d'une suspension aqueuse contenant le tensioactif, le dérivé cellulosique liant solubilisé, et le fénofibrate micronisé en suspension.

Selon une deuxième variante, les granules sont obtenus par granulation de poudre par voie humide. La granulation permet de densifier les poudres et d'améliorer leurs propriétés d'écoulement. Elle permet

également une meilleure conservation de l'homogénéité, en évitant le démélange des différents constituants.

Le fénofibrate micronisé, le tensioactif, le dérivé cellulosique et éventuellement les autres excipients sont mélangés, granulés, séchés puis
5 calibrés. La solution de mouillage peut être de l'eau ou une solution aqueuse contenant le dérivé cellulosique liant et/ou le tensioactif.

Selon un mode de mise en œuvre particulier, le fénofibrate et les autres excipients sont mélangés dans un mélangeur planétaire. La solution de mouillage est amenée directement dans le mélange. La masse humidifiée
10 obtenue est granulée avec un granulateur oscillant, puis séchée à l'étuve. Les granules sont obtenus après passage sur calibre oscillant.

La figure 1 représente le profil de libération in vivo de la formulation de l'exemple 1C et d'une formulation de l'art antérieur chez des sujets à jeun.

15 La figure 2 représente le profil de libération in vivo de la formulation de l'exemple 1C et d'une formulation de l'art antérieur chez des sujets venant de s'alimenter.

La figure 3 représente le profil de libération in vivo de la formulation de l'exemple 2B et d'une formulation de l'art antérieur chez des
20 sujets à jeun.

La figure 4 représente le profil de libération in vivo de la formulation de l'exemple comparatif 3 et d'une formulation de l'art antérieur chez des sujets venant de s'alimenter.

L'invention est illustrée de façon non limitative par les exemples
25 suivants.

Exemple 1 : Granules

1A) Microgranules (XFEN 1735)

5 Les microgranules sont obtenus par pulvérisation d'une suspension aqueuse sur des noyaux neutres. La composition est présentée dans le tableau suivant :

Formule	Quantité (Pourcentage Massique)
Fénofibrate micronisé	64,5
Microgranules neutres	21
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,2
Polysorbate® 80	3,3
Teneur en fénofibrate	645 mg/g

10 La dissolution in vitro est déterminée selon une méthode en cellule à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1 N. Les pourcentages de produit dissous en fonction du temps en comparaison avec une formulation de l'art antérieur, Lipanthyl 200 M, sont présentés dans le tableau suivant.

15

Temps (min)	15	30
Exemple 1 A (% dissous)	73	95
Lipanthyl 200M (% dissous)	47,3	64,7

La formulation 1A présente une dissolution plus rapide que celle du Lipanthyl 200M.

1B) Microgranules (X FEN 1935)

La taille moyenne des particules de fénofibrate est égale à $6,9 \pm 0,7$ microns.

5 Les microgranules sont obtenus par pulvérisation d'une suspension aqueuse sur des noyaux neutres. La suspension contient du fénofibrate micronisé, du laurylsulfate de sodium et de l'HPMC.

Le montage est effectué en lit d'air fluidisé Huttlin (rotoprocess).

La formule obtenue est présentée ci-dessous.

10

FORMULE	QUANTITE (pourcentage massique)
Fénofibrate micronisé	65,2
Microgranules neutres	20,1
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,4
Laurylsulfate de sodium	3,3
Teneur en fénofibrate	652 mg/g

La taille des microgranules neutres est comprise entre 400 et 600 μm .

15 1C) Gélules de microgranules (Y FEN 001)

On prépare des microgranules de composition suivante :

MATIERES PREMIERES	QUANTITE (pourcentage massique)
Fénofibrate micronisé	67,1
Microgranules neutres	17,2
Pharmacoat 603® (HPMC)	11,7
Laurylsulfate de sodium	3,3
Emulsion diméthicone 35 %	0,2
Talc	

Selon le procédé décrit au paragraphe 1A).

Les microgranules obtenus sont répartis en gélules de taille 1, contenant chacune 200 mg de fénofibrate.

La dissolution in vitro est déterminée selon une méthode en cellule à flux continu avec un débit de 8ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1 N.

- 5 Les résultats comparatifs avec une formulation de l'art antérieur, Lipanthyl 200M, sont présentés dans le tableau suivant.

Temps (min)	15	30
Exemple 1C (% dissous)	76	100
Lipanthyl 200M (% dissous)	47,3	64,7

- 10 La formulation 1C présente une dissolution plus rapide que celle du Lipanthyl 200M.

Les gélules sont conservées pendant 6 mois à 40°C/75 % humidité relative. Les granules sont stables dans ces conditions de stockage accélérées. Les essais de dissolution in vitro (en cellules à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1 N) ont été effectués.

- 15 Les pourcentages de produit dissous en fonction du temps pour des gélules conservées 1, 3 et 6 mois sont présentés dans le tableau suivant.

Temps de dissolution (min)	Temps de conservation		
	1 mois (% produit dissous)	3 mois (% produit dissous)	6 mois (% produit dissous)
5	25,1	23,0	20,1
15	71,8	65,6	66,5
25	95,7	88,7	91,0
35	104,7	98,7	98,2
45	106,4	100,2	99,1
55	106,7	100,5	99,5
65	106,8	100,6	99,7

L'évolution de la teneur en principe actif au cours du stockage est présentée dans le tableau suivant.

Teneur (mg/gélule)	Temps de conservation			
	0	1 mois	3 mois	6 mois
	208,6	192,6	190,8	211,7

Etude pharmacocinétique réalisée chez le sujet à jeun

5

On compare le profil de libération in vivo des gélules contenant les granules YFEN 01 dosées à 200 mg de fénofibrate, à celui des gélules commercialisées sous la marque Lipanthyl 200M.

10 Cette étude est réalisée chez 9 sujets. Des prélèvements sanguins sont réalisés à des intervalles de temps réguliers et on dose l'acide fénofibrique.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant et figure 1.

Paramètres pharmacocinétiques	Lipanthyl 200 M	Exemple 1C
AUC _{0-t} (µg.h/ml)	76	119
AUC _{inf} (µg.h/ml)	96	137
C _{max} (µg/ml)	2,35	4,71
T _{max} (heures)	8,0	5,5
Ke (1/heure)	0,032	0,028

Les abréviations suivantes sont utilisées dans la présente demande :

C_{\max} : concentration plasmatique maximale,

T_{\max} : temps nécessaire pour atteindre le C_{\max} ,

5 $T_{1/2}$: demi-vie plasmatique,

AUC_{0-t} : aire sous la courbe de 0 à t,

$AUC_{0-\infty}$: aire sous la courbe de 0 à l' ∞ ,

K_e : constante d'élimination.

10 Les résultats obtenus pour le Lipanthyl 200 M et pour le produit de l'exemple 1C sont représentés sur la figure 1 respectivement par les courbes 1 et 2.

Ces résultats montrent que la composition suivant la présente invention a une biodisponibilité supérieure à celle du Lipanthyl 200 M chez le sujet à jeun.

15

Etude pharmacocinétique réalisée chez le sujet venant de s'alimenter

20 On compare le profil de libération in vivo des gélules contenant les granules YFEN 01 dosées à 200 mg de fénofibrate, à celui des gélules commercialisées sous la marque Lipanthyl 200 M.

Cette étude est réalisée chez 18 sujets. Des prélèvements sanguins sont réalisés à des intervalles de temps réguliers et on dose l'acide fénofibrique.

25 Les résultats sont présentés dans le tableau suivant et figure 2.

Paramètres pharmacocinétiques	Lipanthyl 200 M	Exemple 1C
AUC _{0-t} (µg.h/ml)	244	257
AUC _{inf} (µg.h/ml)	255	270
C _{max} (µg/ml)	12	13
T _{max} (heures)	5,5	5,5
Ke (1/heure)	0,04	0,04
Elim ½ (heures)	19,6	19,3

Les résultats obtenus pour le Lipanthyl 200 M et pour le produit de l'exemple 1C sont représentés sur la figure 2 respectivement par les courbes 1 et 2.

5 Ces résultats montrent que la composition suivant la présente invention est bioéquivalente à celle du Lipanthyl 200M chez le sujet qui vient de s'alimenter.

Exemple 2 : Poudre

10

2A) Granulés (X FEN 1992)

On prépare des granulés de composition suivante

FORMULE	POURCENTAGE MASSIQUE
Lactose	5
HPMC (Pharmacoat 603 [®])	2,5
Laurylsulfate de sodium	

15

Le fénofibrate micronisé, l'HPMC et le lactose sont mélangés à l'aide d'un mélangeur planétaire. Ce mélange est granulé en présence d'une solution de laurylsulfate de sodium.

Le temps d'écoulement des granulés est de 7s. L'aptitude au tassement et la répartition granulométrique sont présentées dans les tableaux suivants. Ces mesures ont été effectuées conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne.

Aptitude au tassement (X FEN 1992)	
V0	204 ml
V10	186 ml
V500	168 ml
V1250	164 ml
V10-V500	22 ml

Répartition granulométrique (X FEN 1992)	
Ouverture de maille des tamis (mm)	% de masse de refus
0,6	8
0,5	9
0,355	12
0,2	30
0,1	23
0	18

2B) Gélules de granulés (Y FEN 002)

• Préparation

5 Le fénofibrate micronisé est mélangé dans un mélangeur PMA (Niro Fielder) avec du lactose et de l'HPMC, puis mouillé avec une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium. La masse obtenue est granulée par passage sur un granulateur oscillant, séchée puis calibrée sur un tamis de 1,25 mm d'ouverture de maille.

10 Les granulés sont ensuite conditionnés en gélules, de taille 1 dosées à 200 mg de fénofibrate.

On obtient des granulés de composition suivante.

FORMULE	POURCENTAGE MASSIQUE
Fénofibrate micronisé	70
Lactose	21,5
Pharmacoat 603® (HPMC)	5
Laurylsulfate de sodium	3,5
Teneur	700 mg/g

• Propriétés des granulés

15

Le temps d'écoulement des granulés est de 6 s. L'aptitude au tassement et la répartition granulométrique sont présentées dans les tableaux suivants. Ces mesures ont été effectuées conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne.

20

Aptitude au tassement (Y FEN 002)	
V0	216 ml
V10	200 ml
V1250	170 ml
V10-V500	28 ml

Répartition granulométrique (Y FEN 002)	
Ouverture de maille des tamis (mm)	% de masse de refus
0,6	5
0,5	7
0,355	11
0,2	30
0,1	25
0	22

La dissolution in vitro est déterminée selon une méthode en cellule à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1 N.

- 5 Les résultats comparatifs avec une formulation de l'art antérieur, Lipanthyl 200 M, sont présentés dans le tableau suivant.

Temps (min)	15	30
Exemple 2B (% dissous)	82,2	88,5
Lipanthyl 200 M (% dissous)	47,3	64,7

- 10 La formulation 2B présente une dissolution plus rapide que celle du Lipanthyl 200 M.

• Essais de stabilité

- 15 Les gélules conservées à 40°C / 75 % d'humidité relative sont stables pendant 6 mois.

Les essais de dissolution in vitro (en cellules à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1N) ont été effectués.

Les pourcentages de produit dissous en fonction du temps pour des gélules conservées 1, 3 et 6 mois sont présentés dans le tableau suivant.

Temps de dissolution (min)	Temps de conservation		
	1 mois (% produit dissous)	3 mois (% produit dissous)	6 mois (% produit dissous)
5	54,2	52,9	49,0
15	81,1	75,8	82,2
25	86,4	79,6	87,2
35	88,8	81,6	89,8
45	90,7	82,9	91,5
55	92,1	83,9	92,7
65	93,2	84,7	93,6

5 L'évolution de la teneur en principe actif au cours du stockage est présentée dans le tableau suivant.

Teneur (mg/gélule)	Temps de conservation			
	0	1 mois	3 mois	6 mois
	196,6	190,0	199,8	203,3

Etude pharmacocinétique réalisée chez le sujet à jeun

10

On compare le profil de libération in vivo des gélules contenant les granules YFEN 002 dosées à 200 mg de fénofibrate, à celui des gélules commercialisées sous la marque Lipanthyl 200 M.

Cette étude est réalisée chez 9 sujets. Des prélèvements

On enregistre :

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant et figure 3.

Paramètres pharmacocinétiques	Lipanthyl 200 M	Exemple 2B
AUC _{0-t} (µg.h/ml)	76	70
AUC _{inf} (µg.h/ml)	96	82
C _{max} (µg/ml)	2,35	2,8
T _{max} (heures)	8,0	5,5
Ke (1/heure)	0,032	0,033
Elim ½ (heures)	26,7	23,1

Les résultats obtenus pour le Lipanthyl 200 M et pour le produit de l'exemple 2B sont représentés sur la figure 3 respectivement par les courbes 1 et 2.

5

Ces résultats montrent que la composition de l'exemple 2B est bioéquivalente à celle du Lipanthyl 200 M chez le sujet à jeun.

10 Exemple 3 comparatif : lot ZEF 001

Cet exemple illustre l'art antérieur.

Il associe la micronisation du fénofibrate et l'utilisation d'un tensioactif. Il se différencie de la présente invention par l'utilisation d'un
15 mélange d'excipients liants constitué d'un dérivé cellulosique, autre que l'HPMC : l'Avicel PH 101 et de polyvinylpyrrolidone (PVP K30).

Il est préparé par extrusion-sphéronisation.

- **Formule théorique**

Produits	Quantité théorique (%)
Fénofibrate micronisé	75,08
Montanox 80 [®]	4,72
Avicel PH 101 [®]	5,02
PVP K 30 [®]	4,12
Explotab [®]	11,06

- **Profil de dissolution in vitro**

5

La dissolution in vitro est déterminée selon une méthode en cellule à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1 N. Les résultats comparatifs avec le Lipanthyl 200 M, sont présentés dans le tableau suivant.

10

Temps (min)	15	30
Exemple 3 (% dissous)	24	40
Lipanthyl 200 M (% dissous)	47,3	64,7

La dissolution est plus lente que celle observée pour le Lipanthyl 200 M.

Etude pharmacocinétique réalisée chez le sujet à jeun

15

On compare le profil de libération in vivo des gélules contenant les granules ZEF 001 dosées à 200 mg de fénofibrate, à celui des gélules commercialisées sous la marque Lipanthyl 200 M.

Cette étude est réalisée chez 5 sujets à jeun, recevant une dose

équivalente et on dose l'acide fénofibrique.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant et figure 4.

Paramètres pharmacocinétiques	Lipanthyl 200 M	Exemple 3
AUC _{0-t} (µg.h/ml)	92	47
AUC _{inf} (µg.h/ml)	104	53
C _{max} (µg/ml)	3,5	1,7
T _{max} (heures)	5,6	4,6
Ke (1/heure)	0,04	0,038
Elim ½ (heures)	18,9	20,3

Les résultats obtenus pour le Lipanthyl 200 M et pour le produit de l'exemple 3 sont représentés sur la figure 4 respectivement par les courbes 1 et 2.

5 Ces résultats montrent la biodisponibilité supérieure du Lipanthyl 200 M par rapport à cette formulation s'appuyant sur l'art antérieur.

L'exemple 3, montre que la combinaison des connaissances de l'art antérieur (à savoir micronisation ou utilisation de tensioactifs) ne permet pas d'obtenir une dissolution rapide du fénofibrate. Ceci se traduit par une
10 faible biodisponibilité comparativement au Lipanthyl 200 M.

Les compositions réalisées suivant la présente invention montrent une dissolution plus rapide que la formule de l'art antérieur et une biodisponibilité améliorée.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique contenant du fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique liant en tant qu'adjuvant de solubilisation.
5
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation est l'hydroxypropylméthylcellulose.
10
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'hydroxypropylméthylcellulose a une viscosité apparente comprise entre 2,4 et 18 cP, de préférence comprise entre 2,4 et 3,6 cP.
- 15 4. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le tensioactif est choisi dans le groupe formé par polysorbate® 80, le Montane® 20 et le laurylsulfate de sodium.
- 20 5. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le tensioactif représente entre 1 et 10 %, de préférence entre 3 et 5 % en poids par rapport au poids du fénofibrate.
- 25 6. Composition selon l'une des revendications 2 à 5, caractérisée en ce que le rapport massique fénofibrate/HPMC est compris entre 5/1 et 15/1.
7. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le dérivé cellulosique liant représente entre 2 et 15 %, de
- 30 8. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un excipient, tel qu'un diluant comme le

lactose, un agent anti-mousse comme le Diméthicone® ou le Siméthicone®, ou un lubrifiant comme le talc.

- 5 9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la taille moyenne des particules de fénofibrate est inférieure à 15 μm , de préférence inférieure à 8 μm .
- 10 10. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme de gélules contenant de la poudre ou des granules.
- 15 11. Procédé de préparation de la composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que des granules sont préparés par montage sur des microgranules neutres, par pulvérisation d'une suspension aqueuse contenant le tensioactif, le dérivé cellulosique liant solubilisé et le fénofibrate micronisé en suspension.
- 20 12. Procédé de préparation selon la composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que des granules sont obtenus par granulation de poudre par voie humide selon laquelle les constituants dont notamment le fénofibrate micronisé, le tensioactif et le dérivé cellulosique sont granulés par granulation humide en utilisant une solution de mouillage aqueuse, séchés et calibrés.

25

ORIGINAL

CABINET REGIMBEAU
CONSEILS EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
26, Avenue Kléber
75116 PARIS

Figure 1

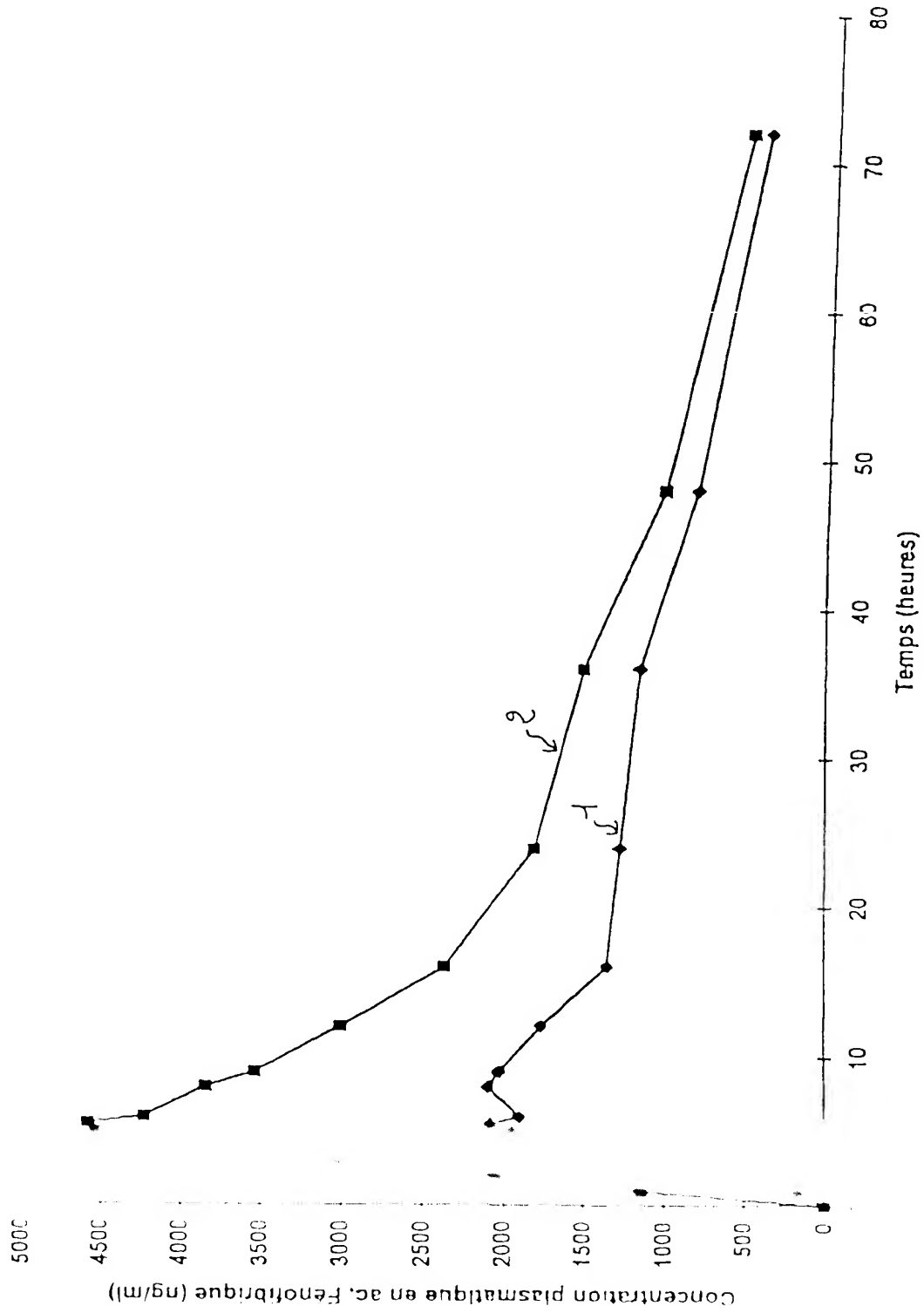


Figure 2

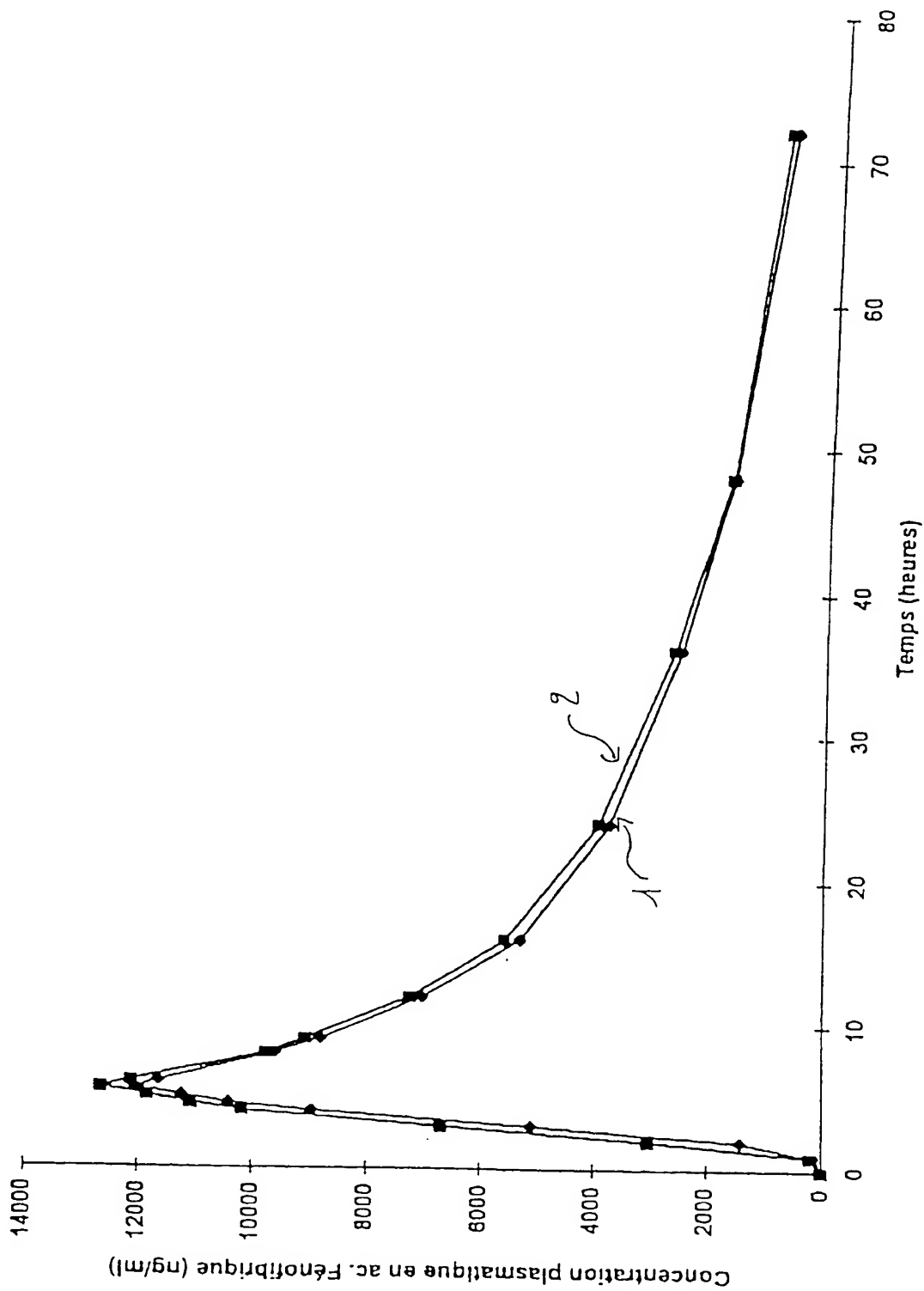


Figure 3

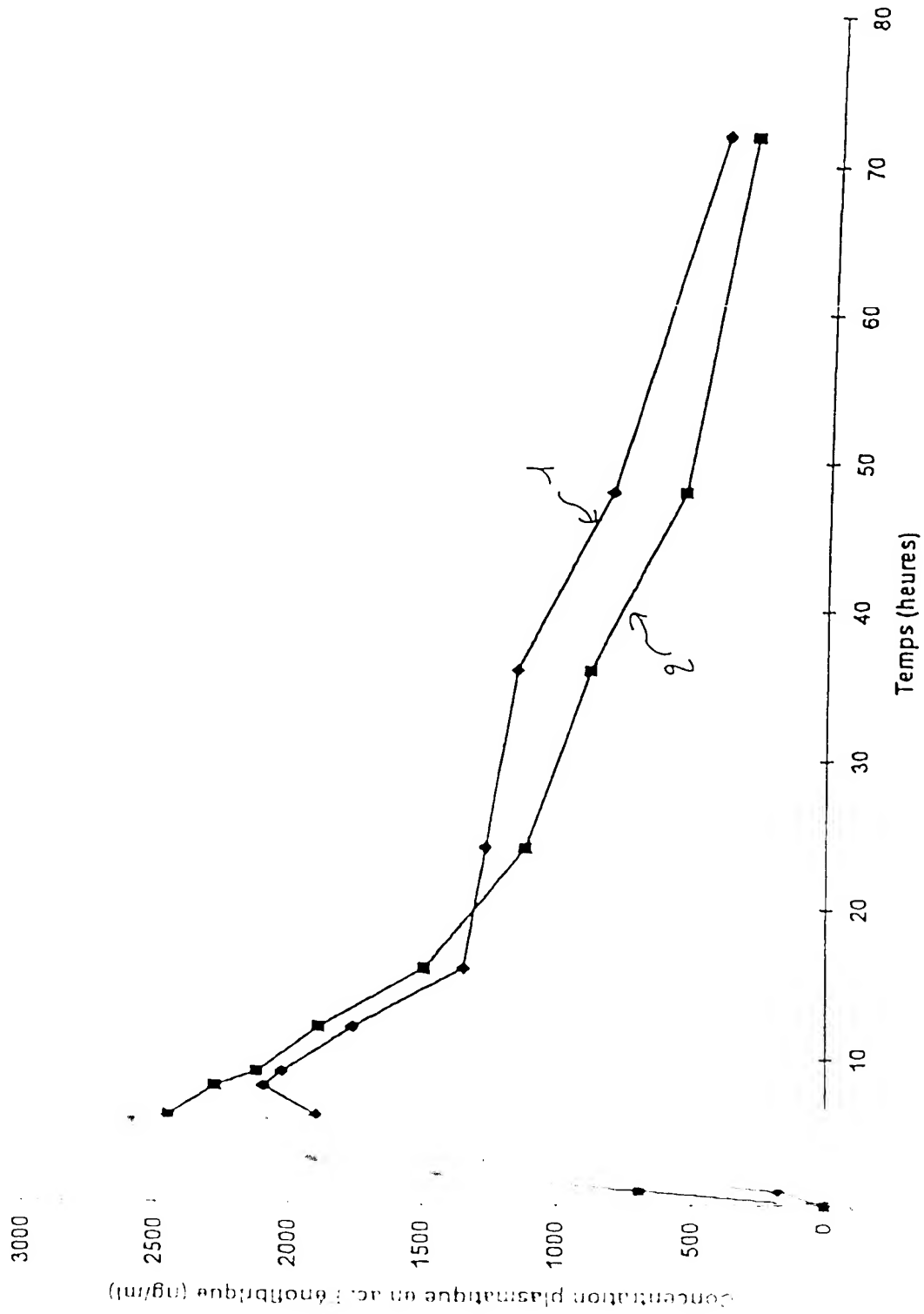


Figure 4

